

## **Linfoma da zona marginal esplênico: ainda há espaço para esplenectomia na era rituximabe?**

*Splenic marginal zone lymphoma: is there still room for splenectomy in the rituximab era?*

Camila Galati Araujo, Perla Vicari, Inara Lucia Arce, Vera Lucia de Piratininga Figueiredo  
Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

### **RESUMO**

O linfoma esplênico da zona marginal é incomum e representa menos de 2% de todos os linfomas diagnosticados. Geralmente afeta pacientes acima da sexta década de vida e evolui com envolvimento do baço e dos linfonodos do hilo esplênico. Pode envolver medula óssea e sangue periférico. Na era pré-rituximabe, a esplenectomia era considerada o “padrão ouro”, o método mais utilizado e eficaz para reduzir o tamanho do baço, corrigir o hemograma e por muitos anos foi considerada o tratamento de escolha. Agentes alquilantes sozinhos e combinações de quimioterapia com ou sem doxorrubicina também foram usados neste período, mas com eficácia limitada. O desenvolvimento do anticorpo monoclonal anti CD20 (rituximabe) revolucionou o tratamento dos linfomas e posteriormente mudou o paradigma terapêutico dos pacientes com linfoma da zona marginal esplênico, utilizado como monoterapia. Novos agentes, como ibrutinibe e inibidores de PI3K, estão atualmente sendo usados em um cenário de resgate para estas patologias.

**Descritores:** Linfoma da zona marginal esplênica; rituximabe; esplenectomia.

### **ABSTRACT**

Splenic marginal zone lymphoma is rare, it accounts for less than 2% of all diagnosed lymphomas. It usually affects patients above the sixth decade of life and progresses with involvement of spleen and lymph nodes of the splenic hilum and may involve bone marrow and peripheral blood. In the pre-Rituximab era, splenectomy was considered the “gold standard”, the most used and effective method to reduce spleen size and correct blood cell count, and it was regarded as the treatment of choice for many years. Alkylating agents alone and combinations of chemotherapy with or without doxorubicin (FMC-CHOP) were also used in this period, but with limited effectiveness. The development of anti CD20 monoclonal antibody (Rituximab) has revolutionized the treatment of lymphoma and follicular lymphoma diffuse large cell B and later changed the therapeutic paradigm of SMZL patients, being used as monotherapy. Novel agents, such as ibrutinib and PI3K inhibitors, are currently being used in a salvage setting.

**Keywords:** Splenic marginal zone lymphoma; rituximab; splenectomy.

#### **Correspondência:**

Perla Vicari  
E-mail: vicarp03@gmail.com  
Data de submissão: 01/02/2021  
Data de aceite: 18/10/2021

#### **Trabalho realizado:**

Serviço de Hemoterapia do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 6º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O linfoma da zona marginal esplênica (LZME) representa menos de 2% de todos os linfomas e costuma ser diagnosticado em estágio avançado. O fato de muitos linfomas esplênicos envolverem o sangue e a medula óssea, além de poderem ser tratados de forma eficaz com imunoterapia diminuiu a necessidade de esplenectomia terapêutica. O desenvolvimento do anticorpo monoclonal anti CD20 revolucionou o tratamento dos linfomas folicular e difuso de grandes células B, sendo utilizado no tratamento do LZME, principalmente como monoterapia<sup>1</sup>. Este trabalho relata dois casos de LZME, e compara tratamento e sobrevida com a literatura atual.

### Relatos de Casos

Caso 1: Paciente do sexo feminino, 64 anos, portadora de hipertensão arterial sistêmica, apresentava trombocitopenia em exame de rotina e esplenomegalia homogênea sem outras alterações. Os sintomas B estavam ausentes e a imunofenotipagem da medula óssea era compatível com infiltração de linfoma não Hodgkin da zona marginal (*Positivos*: Kappa, CD19, CD22, CD23 parcial, CD20 forte, sIgM, CD24 moderado, FMC7 moderado, Bcl2). A tomografia computadorizada não mostrou linfadenomegalia e nenhuma outra visceromegalia. PET scan revelou: apenas captação esplênica. Foi realizada esplenectomia e a imunohistoquímica mostrou positividade: CD20, CD79a, Bcl2, Ki67 (5%). Atualmente, o paciente está em remissão há 11 anos, sem outro tratamento adicional.

Caso 2: Paciente do sexo feminino, 54 anos, com anemia normocítica normocrômica, associada a esplenomegalia leve, dor abdominal, náuseas e emagrecimento de 4 a 5 kg. Hb: 10,5 g/dl; VCM: 91fL; WBC:  $3,27 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ; plaquetas:

$222 \times 10^3 / \text{mm}^3$ . Outros testes: ALT: 136 U/L; AST: 456 U/L; GGT: 64U/L; fosfatase alcalina: 569 U/L; DHL: 201 U/L; Bilirrubina total 9,16 mg/dL; indireta 5,30 mg/dL e direta: 3,86 mg/dL. O teste de antiglobulina direta foi positivo. Foi diagnosticada anemia hemolítica autoimune (AIHA) com anticorpos a frio. O fator antinuclear 1/360 e anticoagulante lúpico foram positivos, porém as demais provas para colagenoses foram negativas. O tratamento com corticoterapia obteve boa resposta.

A paciente perdeu seguimento e, após sete anos, retornou com esplenomegalia maciça e linfocitose periférica ( $18.800 / \text{mm}^3$ ). A imunofenotipagem de sangue periférico apresentou Positividade: CD5, CD20, CD22, CD11c, CD23 (fraco / parcial), CD79b, FMC-7, HLA-DR, IgM, IgD e Kappa (99,9% das células) compatível com doença linfoproliferativa B madura. As tomografias computadorizadas de pescoço, tórax e abdome não mostraram alterações, exceto esplenomegalia heterogênea acentuada e presença de linfonodo retroperitoneal. A biópsia de medula óssea evidenciou: 80% de celularidade, com hiperplasia eritróide e presença de fibrose reticulínica ++ / 4+. Devido à esplenomegalia maciça, foi administrado Rituximabe na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> por semana durante 4 ciclos sem resposta. A quimioterapia com R-CVP também foi ineficaz. A esplenectomia foi então realizada e a imunohistoquímica mostrou células CD20 +, células CD43 positivas irregulares, células CD79a +, células IgG + IgM + escassas, CD5-, CD3-, CD23-, BCL2 - ciclina D1-, compatível com LZME. Após 3 anos de esplenectomia, o paciente encontrava-se assintomático, mantinha linfocitose policlonal residual ( $4,200 / \text{mm}^3$ ) e não apresentava sinais de atividade da doença. Mantém hemólise, com Hb estável (11,0g/dl), sem tratamento até o momento.

## DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

O LZME apresenta-se clinicamente com esplenomegalia que pode ser acompanhada por anemia ou trombocitopenia imune, bem como presença de linfócitos vilosos no sangue periférico. Até um terço dos pacientes pode apresentar gamopatia monoclonal sérica, mas a hiperviscosidade é incomum. Alguns casos podem estar associados à infecção por hepatite C. Não há um marcador imunofenotípico específico para LZME, mas costuma ser positivo para IgM e, menos comumente, para IgD. Marcadores de linfócitos B caracteristicamente expressos (CD20+, CD79a+), e outras doenças linfoproliferativas, como leucemia linfocítica crônica, linfoma folicular, linfoma de manto e leucemia de células pilosas devem ser descartados, mostrando negatividade para CD5, CD10, ciclina D1 e Anexina A1, respectivamente, além de mostrar negatividade para CD23, CD43 e BCL6. Cerca de 40% dos casos possuem perda do alelo cromossômico 7q 31-32, que pode estar associada a um desfecho desfavorável, assim como TP53 mutado e não mutado IGHV. O espectro mutacional do LZME identifica achados específicos, como perda de 7q e mutações NOTCH2 e KLF2, ambos genes relacionados com diferenciação de zona marginal. Há uma notável variabilidade clínica nos casos de LZME, dependente da carga tumoral e do status de desempenho. Tumores de células B, deleção de mutações 7q e NOTCH2 são lesões quase específicas de LZME, e representa biomarcadores diagnósticos promissores desse linfoma. Marcadores moleculares específicos, como perda de 7q, perda / mutação de p53, mutações NOTCH2 e KLF2, estão associados à variabilidade clínica. O LZME apresenta curso indolente, mesmo quando afeta a medula óssea e a sobrevida mediana é de 10 anos, segundo relatos de Bennett et al. e Kalpadakis et al.,<sup>1-11</sup>.

Não há consenso sobre o melhor tratamento. Em pacientes assintomáticos, a conduta de vigilância ativa (observar e aguardar) é recomendada, com avaliação a

cada 3-6 meses. Os principais critérios para iniciar o tratamento na LZME são a presença de esplenomegalia progressiva ou sintomática e / ou quaisquer citopenias progressivas. Doenças autoimunes, se presentes, devem ser tratadas especificamente<sup>12</sup> embora, o rituximabe possa ser particularmente útil em pacientes com essas doenças autoimunes, uma vez que pode permitir o controle concomitante de AIHA (ou trombocitopenia imune). A maioria dos casos não atinge resposta completa à quimioterapia convencional, enquanto os pacientes geralmente exibem resposta hematológica à esplenectomia, com boa sobrevida em longo prazo. Pode ainda ocorrer transformação para linfoma de grandes células B, em torno de 10%. A associação etiológica entre LZME e infecção crônica pelo vírus da hepatite C está comumente referida no sul da Europa, e o desenvolvimento de linfoma nessas condições parece estar associado à ativação de CD81 em células B por estimulação crônica da glicoproteína E2 do vírus<sup>9</sup>. Os casos associados à hepatite C têm se beneficiado do tratamento, que consiste em interferon gama com ou sem ribavirina. Anteriormente ao uso do rituximabe, o método mais utilizado e eficaz para reduzir o tamanho do baço e corrigir a contagem de células sanguíneas era a esplenectomia<sup>1-6</sup>, e foi considerado o tratamento de escolha por muitos anos. Agentes alquilantes isolados ou combinações de quimioterapia com ou sem doxorubicina (CVP, CHOP) também foram usados, mas com eficácia limitada. Os análogos da purina, particularmente a fludarabina, estão associados a maiores taxas de resposta geral (100%) e resposta completa (70%). Outra estratégia associada a uma alta taxa de sucesso no tratamento de LZME é uma abordagem quimioterápica com bendamustina / rituximabe (BR). Essa associação fornece altas taxas de resposta geral e completa (91% e 73%, respectivamente), com toxicidade controlável. O desenvolvimento de anticorpo monoclonal anti CD20 revolucionou o tratamento dos linfomas folicular e do difuso de grandes células B e, posteriormente, têm sido empregados

no tratamento do LZME, especialmente como monoterapia<sup>4,13-17</sup>. Existem critérios bem estabelecidos para a linha de base, que foi considerada por Kalpadakis et al, Matutes et al. e em pacientes com esplenomegalia volumosa ou sintomática, sintomas B, fenômenos autoimunes ou citopenias significativas<sup>3-4</sup>. Quando indicada, a esplenectomia foi tradicionalmente considerada a primeira escolha, e a quimioterapia com agentes alquilantes, conforme demonstrado por Lannitto et al. e Kalpadaskis et al. tem eficácia limitada<sup>8,13-19</sup>. Os análogos da purina mostraram alguma resposta em estudos pequenos, mas com toxicidade considerável. Posteriormente, o anticorpo monoclonal anti-CD20 mostrou eficácia, com toxicidade mínima. Olszewski, Bennett et al e Lannitto et al. relatam que cerca de 75% dos pacientes tinham indicação de tratamento no momento do diagnóstico<sup>8,13,15</sup>. Usado em pacientes com risco cirúrgico aumentado, idade avançada, quimioterapia anterior, esplenomegalia de grande consequência, o rituximabe demonstrou boa resposta e pode ser usado mesmo quando há recidiva da doença após um curso inicial de Rituximabe<sup>16</sup>. O programa terapêutico inclui indução com Rituximabe e manutenção em alguns casos. A terapia utilizada no segundo caso relatado e analisado na literatura foi de 375mg/m<sup>2</sup> em infusões semanais. Kalpadakis et al. propuseram idealmente seis ciclos, seguidos de manutenção a cada dois meses por 1-2 anos<sup>9</sup>.

A terapia com rituximabe sozinha (375 mg / m<sup>2</sup> de 4 a 8 doses semanais) pode produzir uma resposta rápida, com uma taxa alta de resposta geral (> 80%) e CRR (> 40%) com toxicidade mínima. As respostas ao rituximabe parecem ser de longa duração, com um PFS de 10 anos excedendo 60%. Alguns critérios de avaliação e comparação do tratamento tornam-se difíceis, principalmente por se tratar de uma doença rara e indolente. Fatores como a sobrevida global são prejudicados porque um percentual significativo de pacientes (30%) morre de outras comorbidades não relacionadas ao linfoma e esse fato não é relatado em grande parte da literatura avaliada<sup>3</sup>. A tabela 1 mostra os estudos que demonstraram resposta ao tratamento com Rituximabe e esplenectomia exclusivamente, para avaliar a melhor opção terapêutica para esses pacientes. Porém, os estudos não possuem a mesma estrutura, não foram realizados ao mesmo tempo ou na mesma população e, portanto, não são comparáveis. Por outro lado, a sobrevida média nos esplenectomizados foi de 77,7% em 3-5 anos, com desvio padrão 7,9, e nos que receberam Rituximabe 89,3% com desvio padrão 7,3, com p = 0,105. Em um estudo prospectivo com 39 pacientes em um único centro no Brasil, a esplenectomia foi o tratamento primário em 53,8% (21/39), com sobrevida global mediana de 13,9 anos<sup>20</sup>.

**Tabela 1** - Tratamento com Rituximabe versus esplenectomia isolada: revisão de literatura.

	N	Idade Mediana (Anos)	Resposta	Sobrevida
<b>Esplenectomia</b>				
Tsimberidou et al. (2006) <sup>17</sup>	10	64	NA	89% em 3 anos
Troussard et al. (1996)	28	NA	NA	71% em 5 anos
Thieblemont et al. (2002) <sup>16</sup>	23	66 (30-92)	100%	77% em 5 anos
Mulligan et al. (1991)	16		95%	74% em 4 anos
Olszewski (2012) <sup>6</sup>	1251	68 (25-96)	NA	79% em 5 anos
<b>Rituximabe</b>				
Bennett et al. (2010) <sup>5</sup>	11	75 (47-91)	73%	81% em 4 anos
Tsimberidou et al. (2006) <sup>17</sup>	26	64	88%	95% em 3 anos
Kalpadakis et al. (2013) <sup>9</sup>	10	62(37-89)	90%	NA
<b>Outros tratamentos</b>				
Thieblemont et al. (2002) <sup>16</sup>	21	66 (30-92)	100%	77% em 5 anos
Cervetti et al. (2013) <sup>14</sup>	50	64 (33-85)	87%	86% em 5 anos

Na figura 1, apresenta-se a proposta de Broccoli e Zinzani como terapia para linfomas de zona marginal esplênica<sup>12</sup>.

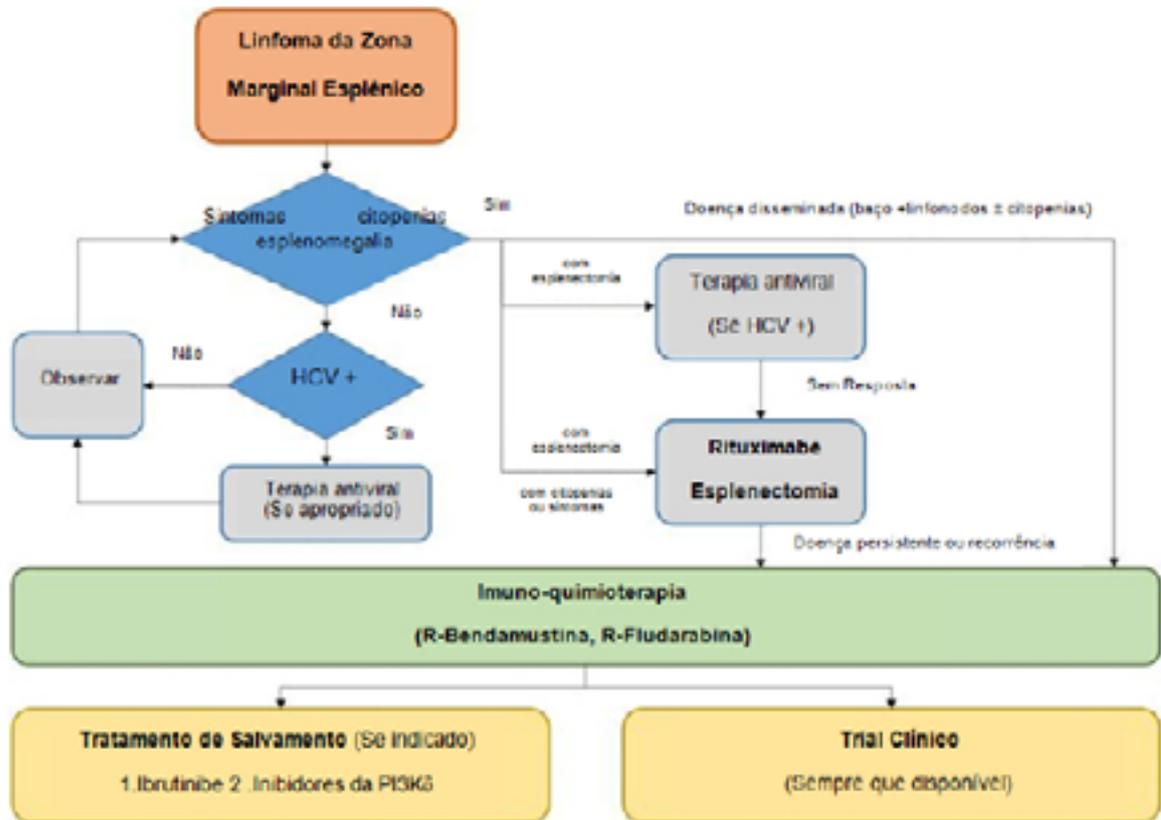


Figura 1 - Protocolo de tratamento para linfoma marginal esplênico de acordo com Broccoli e Zinzani<sup>12</sup>.

## CONCLUSÃO

Em doenças raras, como em LZME, estudos prospectivos randomizados são impraticáveis e, portanto, apenas estudos retrospectivos e observacionais estão disponíveis, que às vezes representam o único mecanismo de evidência que se pode alcançar.

A esplenectomia era tradicionalmente utilizada como método diagnóstico e também como terapia para o LZME, descrita pela OMS em 2008<sup>2</sup>. Atualmente o rituximabe é considerado o tratamento de primeira linha, principalmente em casos de alto risco cirúrgico e doença avançada. Estudos recentes tendem a beneficiar o uso de rituximabe e destacam os riscos da esplenectomia de curto e longo prazo, embora muitos não tenham dados estatisticamente significativos, bem como comparação de viés e interpretação. Embora alguns autores considerem a esplenectomia um tratamento

paliativo nos casos de LZME em estágios avançados<sup>19-22</sup>, Mostrou-se um caso de doença avançada (estágio 4) que teve remissão clínica e hematológica após esplenectomia exclusiva e mantém remissão por onze anos. O outro caso, primariamente refratário ao tratamento com rituximabe após esplenectomia, apresentou resposta clínica e hematológica e está em remissão há 3 anos. Mesmo que o tratamento com esplenectomia muitas vezes permita apenas resposta parcial, uma resposta completa não é necessária para sobrevida em longo prazo e qualidade de vida aceitável. Os benefícios da imunoquimioterapia e esplenectomia, que se refletem na qualidade de vida e na duração da doença, devem ser melhor investigados. Estudos prospectivos e randomizados para comparar monoterapia com rituximabe e esplenectomia ainda são necessários para melhor avaliação destas terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

1. Perrone S, D'Elia GM, Annechini G, Ferretti A, Tosti ME, Foà R, Pulsoni A. Splenic marginal zone lymphoma: prognostic factors, role of watch and wait policy, and other therapeutic approaches in the rituximab era. *Leuk Res.* 2016;44:53-60.
2. Isaacson PG, Piris MA, Berger F, et al. Splenic Marginal Zone Lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008. p.185-187.
3. Matutes E. Splenic marginal zone lymphoma: disease features and management. *Expert Rev Hematol.* 2013; 6(6):735-45.
4. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Kontopidou FN, Yiakoumis X, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist.* 2013;18(2):190-97.
5. Bennett M, Schechter G. Treatment of splenic marginal zone lymphoma: splenectomy versus rituximab. *Semin Hematol.* 2010;47(2):143-47.
6. Olszewski AJ. Survival outcomes with and without splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. *Am J Hematol.* 2012;87(11):119-22.
7. Matutes E. Clinical and biological diversity of splenic marginal zone lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(9):1185-89.
8. Iannitto E, Ambrosetti A, Ammatuna E, Colosio M, Florena AM, Tripodo C, et al. Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. Hematologic findings and outcomes in a series of 57 patients. *Cancer.* 2004;101(9):2050-57.
9. Kalpadaskis C, Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, et al. Rituximab monotherapy is the treatment of choice for splenic marginal zone lymphoma (SMZL) [abstract]. *Ann Oncol.* 2008;19:367.
10. Bennett M, Sharma K, Yegena S, Gavish I, Dave HP, Schechter GP. Rituximab monotherapy for splenic marginal zone lymphoma. *Haematologica.* 2005;90(6):856-58.
11. Matutes E, Oscier D, Montalban C, Berger F, Callet-Bauchu E, Dogan A, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia.* 2008;22(3):487-95.
12. Broccoli A, Zinzani PL. How do we sequence therapy for marginal zone lymphomas? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):295-305.
13. Matutes E. Splenic marginal zone lymphoma with and without villous lymphocytes. *Curr Treat options Oncol.* 2007; 8(2):109-16.
14. Cervetti G, Galimberti S, Pelosini M, Ghio F, Cecconi N, Petrini M. Significant efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine {+/-} rituximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL): extended follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2434-38.
15. Else M, Marin-Niebla A, la Cruz F, Batty P, Rios E, Dearden CE, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol.* 2012;159(3):322-28.
16. Thieblemont C, Felman P, Berger F, Dumontet C, Arnaud P, Hequet O, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma.* 2002;3(1):41-47.
17. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, O'Brien S, Wierda WG, Kantarjian H, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer.* 2006;107(1):125-35.
18. Piris MA, Onaindía A, Mollejo M. Splenic marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(1-2):56-64.
19. Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. *Blood.* 2016;127(17):2072-81.
20. Lage LA, Dos Santos FF, Levy D, Moreira FR, Couto SC, Culler HF, et al. Risk adapted approach: How to treat splenic marginal zone lymphoma in resource-poor settings? - The real-life experience of a Brazilian cancer treatment center. *BMC Cancer.* 2020;20(1):717.
21. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(1):17-29.
22. Zhang S, Xuan Z, Zhang L, Lu J, Song P, Zheng S. Splenic marginal zone lymphoma: a case report and literature review. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):259.